

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

117

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marie AGEORGES

Né le 23 Février 1913, à Villeneuve-le-Roi (S.-&-O.).

Présentée et soutenue publiquement le 12 MAI 1944 19..

**L'ICTÈRE GRAVE DE L'ENFANT
PAR ATROPHIE JAUNE AIGUE DU FOIE**

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **AGEORGES.**

Prénoms : **Jean-Marie.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

AGEORGES (Jean-Marie). —
L'Ictère grave de l'enfant par
atrophie jaune aiguë du foie.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1944, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1944, N°.....).

AGEORGES (Jean-Marie). —
L'Ictère grave de l'enfant par
atrophie jaune aiguë du foie.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1944, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1944, N°.....).

AGEORGES (Jean-Marie). —
L'Ictère grave de l'enfant par
atrophie jaune aiguë du foie.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1944, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1944, N°.....).

AGEORGES (Jean-Marie). —
L'Ictère grave de l'enfant par
atrophie jaune aiguë du foie.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1944, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1944, N°.....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marie AGEORGES

Né le 23 Février 1913, à Villeneuve-le-Roi (S.-&-O.).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

L'ICTÈRE GRAVE DE L'ENFANT PAR ATROPHIE JAUNE AIGUE DU FOIE

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTHILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	N...
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	PIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	CADENAT.
Clinique des maladies infectieuses	BROCQ.
	QUENU.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	N...
	N...
Clinique d'accouchement	PORTES.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LOEPEL.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SENEQUE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIÈRE.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	DONZELOT.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
Professeurs sans chaire	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAT	Pathologie médicale.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	RENARD	Ophthalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.		
Mlle GAUTHIER-			
VILLARS	Anatomie pathologique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
MEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	
SEZARY		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

Qui fut mon premier maître et qui incarne pour moi et pour tous ceux qui le connaissent la véritable tradition du sacerdoce médical, en témoignage de profonde affection et de reconnaissance pour tout ce que je lui dois.

A MA MERE

Que je ne saurai trop remercier de tout ce qu'elle a fait pour moi, en témoignage de mon infinie reconnaissance et de ma profonde tendresse.

A MA MARRAINE

*En reconnaissance de toute l'affec-
tion qu'elle me témoigne.*

A MA SŒUR

Pour sa sollicitude si prévenante.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

Professeur de la chaire d'hygiène et clinique
de la première enfance de l'hôpital Trousseau

En hommage de respectueux attachement et de vive reconnaissance pour avoir bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, après qu'il nous en eut inspiré le sujet, et pour toutes les connaissances que son précieux enseignement nous a permis d'acquérir.

A MON MAITRE M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Professeur de la chaire de Pathologie et Thérapeutique générales

Doyen de la Faculté de médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*A qui nous tenons à exprimer nos
sentiments très respectueusement af-
fectueux et toute notre profonde gra-
titude pour l'accueil bienveillant qu'il
nous a réservé dans son service et
pour les conseils éclairés qu'il n'a
cessé de nous prodiguer.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN

Qu'il trouve ici un témoignage de ma très dévouée affection et de ma profonde reconnaissance pour toute la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée et pour ce qu'il nous a inlassablement appris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU

Qui avec une paternelle bienveillance nous a guidé de sa haute autorité et nous a permis d'acquérir dans son service de si utiles et si solides connaissances, en hommage de vive et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAPLANE

Qui m'a toujours soutenu de ses conseils et aidé dans la réalisation de ce travail, hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÆPER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMAND.

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR BRECHOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOÛIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA.

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DE LEURS CONSEILS

MESSIEURS LES DOCTEURS G. BOUZIGUES, HERVY,
MAILLARD, PALUD

A MES AMIS

LES DOCTEURS J. COLBERT, DRAIN, Cl. LAROCHE,
B. LEGER. M. LEGER. Cl. LEGER, G. MORER,
J. POUILLAIN.

INTRODUCTION

L'intérêt d'une étude de l'ictère grave de l'enfant vient tout d'abord de la pauvreté de la littérature médicale à son égard, ensuite de la nécessité d'une mise au point de nos connaissances actuelles au sujet de cette maladie de l'enfance, fort rare heureusement, mais au pronostic hélas si sombre.

L'ictère grave de l'enfance, comme celui de l'adulte, est un syndrome caractérisé par de l'ictère, des phénomènes nerveux, des hémorragies et une altération profonde de l'état général conduisant plus ou moins rapidement à la mort. Ce syndrome représente le plus haut degré d'insuffisance hépatique à laquelle s'associe souvent une insuffisance rénale.

Ces ictères malins peuvent succéder à une infection, à une intoxication connue ou terminer l'évolution d'une affection chronique du foie. D'autrefois ils surviennent d'emblée, témoins d'une infection qui semble toucher primitivement la cellule hépatique.

Nous nous attacherons, uniquement, dans ce travail à l'étude de l'atrophie jaune aiguë du foie de l'enfant dans ses deux formes d'*ictère grave d'emblée* et d'*ictère aggravé* ; en laissant délibérément de côté les ictères graves de la spirochetose ictéro-hémorragique et de la fièvre jaune ainsi que les ictères graves secondaires qui dépassent le cadre que nous nous sommes fixé.

Malgré la rareté de cette maladie nous avons pu cependant rassembler quelques notions importantes en par-

courant la littérature médicale du siècle qui vient de s'écouler. Ce sont ces notions que nous nous proposons d'exposer succinctement.

Nous rapporterons en premier lieu les deux observations toutes récentes de la clinique médicale de la première enfance de l'Hôpital Trousseau que, notre maître, le Professeur CATHALA a bien voulu nous communiquer, ce dont nous le remercions très vivement.

Nous relaterons ensuite, en une simple énumération, tous les cas d'ictères graves primitifs et d'ictères aggravés de l'enfance que nous avons pu découvrir au cours de nos recherches.

De cette liste de soixante-quatre cas nous résumerons brièvement cinq observations, qui nous paraissent particulièrement intéressantes.

Munis de ces documents, nous tenterons une étude des caractères généraux de la maladie : symptômes, diagnostic, stigmates biologiques, constatations anatomo-pathologiques, puis nous exposerons les problèmes étiologique et pathogénique. Enfin, nous nous appliquerons spécialement, après un bref chapitre de pronostic, à rechercher la thérapeutique la plus sage, eu égard à nos connaissances physio-pathologiques actuelles.

HISTORIQUE

L'ictère grave de l'enfant est si rare que son existence même a pu être niée (NIEMEYER). A la fin du siècle dernier, FRERICHS dans son traité, OSLER dans la troisième édition de son « *Traité de Médecine du Praticien* », COMBY, en France, déclaraient n'avoir jamais vu d'ictère grave chez l'enfant. RENON, dans son *Traité des Maladies de l'Enfance*, n'en trouve que vingt cas dans toute la littérature.

En 1903, GOUDÉ, dans sa Thèse de Bordeaux, est le premier à publier un travail important sur l'ictère grave de l'enfant.

En 1903, également, BEST, dans sa thèse, étudie l'atrophie jaune aiguë du foie ; il en trouve cinq cents cas, dont un très petit nombre seulement concerne les enfants.

En 1934, LEREBoullet et SAINT-GIRONS écrivent dans le « *Traité de Médecine des Enfants* » : « L'ictère grave, surtout l'ictère grave primitif, est exceptionnel chez l'enfant ».

Nos recherches bibliographiques font remonter à PLEISCHL et FALWAZCZNY en 1858 la première publication d'un cas d'ictère grave concernant un garçon de 14 ans.

Puis, d'année en année, nous trouvons, éparses dans la littérature médicale mondiale, des publications d'observations isolées d'ictère grave de l'enfant.

Nous n'avons pu ainsi recueillir que soixantè-quatre observations qui prouvent donc la rareté de cette maladie et expliquent la pauvreté de la littérature médicale à son égard.

OBSERVATIONS

I. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1. — F., Liliane, 6 ans 1/2, Salle Archambault, Hôpital Trousseau, Service du Professeur Cathala.

L'enfant entre à l'hôpital le 28 octobre 1941 dans l'après-midi. Elle est malade depuis trois semaines et présente un ictère catarrhal d'allure banale qui brusquement s'aggrave la veille de son entrée.

A l'examen on note :

Un état de torpeur avec agitation. Un syndrome méningé fait de contractures évidentes et de convulsions.

Un ictère franc avec quelques éléments de purpura.

Le foie n'est pas palpable et semble plutôt petit.

La rate est également non palpable.

Dans l'aîne on décèle un gros ganglion.

Les urines sont rares, très foncées avec présence de pigments et sels biliaires ; mais sans sucre ni albumine, ni acétone.

Le liquide céphalo-rachidien est clair. Il contient :

0,3 éléments par mm³ à la cellule de Nageotte.

La glycorachie est à 0,94.

L'albuminorachie est à 0,20.

L'examen hématologique révèle les chiffres suivants :

Hématies, 4.250.000.

Leucocytes, 25.000.

Urémie, 0,21.

Chlore globulaire, 1,46.

Chlore plasmatique, 3,76.

Chlore total 2,70.

Rapport E. P., 0,35.

Réserve alcaline, 70 volumes.

Le 29 octobre : le coma est complet. Des hématomésés se répètent et le décès survient dans la matinée.

A l'autopsie : La consistance du foie paraît normale il pèse 600 grammes.

La pulpe blanché de la rate est très visible.

Les reins semblent macroscopiquement normaux.

HISTOLOGIE.

Les pièces sont fixées au liquide de ZENCKER.

Foie. — La topographie des lobules est vaguement reconnaissable. L'architecture trabéculaire a totalement disparu. Par place on trouve des groupes de cellules parenchymateuses presque intactes au milieu d'un magma amorphe contenant quelques noyaux épars.

Au niveau des espaces portes, on observe quelques infiltrats inflammatoires.

— Au trichrome de Masson une sclérose jaune entoure l'espace porte et diffuse vers l'intérieur des lobules.

— Au Scarlach la dégénérescence graisseuse est importante.

En résumé : Nécrose massive du parenchyme hépatique avec dégénérescence graisseuse et début de sclérose.

OBSERVATION N° 2. — B... Monique, 4 ans 1/2. Salle Archambault ; Hôpital Trousseau. Service du Professeur Cathala.

Admise le 16 mars 1942 dans la matinée, l'enfant serait malade depuis dix jours et présentait un ictère du type catarrhal, peu intense, apyrétique avec selles décolorées et urines très foncées.

Le 14 novembre, elle fait une brusque ascension thermique à

39°9 avec des vomissements très importants ; l'intolérance gastrique est totale, l'enfant vomit tout ce qu'elle ingère.

Le 16 novembre, à son arrivée à l'hôpital, la fillette est dans le coma.

L'ictère est généralisé aux téguments et aux muqueuses. Il n'y a eu ni selles, ni émission d'urine.

Le coma est complet et l'inconscience absolue. L'hyperesthésie semble très marquée : dès qu'on touche l'enfant, elle s'agite et crie sans sortir du coma. La respiration est calme et régulière.

L'abdomen est souple.

Le foie palpable déborde les fausses côtes de un centimètre.

La rate n'est ni percutable, ni palpable.

Les poumons semblent normaux.

Le rythme cardiaque est de 96 battements par minute. La tension artérielle est de 11 1/2 — 8. On ne constate pas de bruits surajoutés.

Il n'y a pas de raideur, les réflexes tendineux sont normaux.

A 15 heures : l'enfant est toujours dans le coma. On ne peut déceler aucun signe de localisation. Il n'y a pas de syndrome méningé. Le réflexe cornéen est aboli.

Le rythme cardiaque s'accélère : 120 battements par minute.

Il n'y a ni purpura, ni hémorragies des muqueuses.

L'enfant meurt dans la soirée.

Les urines ne montrent ni sucre, ni albumine, ni cylindres ; mais contiennent des pigments et des sels biliaires.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, il contient trois éléments par mm³.

L'albuminorachie est à 0,15.

La glycorachie à 0,13.

Le taux de l'urée sanguine est de 0,30.

Le taux de la cholestérine est de 1,50.

La glycémie est à 0,14.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Une hémoculture a été pratiquée : elle est restée négative.

A l'autopsie : le foie pèse 600 gr. il est jaunâtre, dégénéré par endroits, congestif à d'autres, Il n'y a pas de ganglions hilaires.

La vésicule est hypertrophiée, ses parois sont épaissies, œdématisées, sa face interne est congestionnée et présente des suffusions hémorragiques. Elle renferme une bile épaisse d'aspect purulent.

Les poumons sont congestifs avec de nombreux infarcsissements. L'œdème pulmonaire est notable ; les ganglions médiastinaux sont nombreux, gros et presque tous hémorragiques.

La rate est macroscopiquement normale.

L'un des reins est très congestif avec des infiltrats hémorragiques au niveau de la corticale et des pyramides congestionnées. L'autre est pâle et semble en dégénérescence. Toute la région péri-rénale présente des suffusions hémorragiques, nombreuses surtout dans la zone surrénale.

Les surrénales et le pancréas sont macroscopiquement normaux.

HISTOLOGIE.

Liquide vésiculaire. — Un étalement, fait avec une goutte de liquide vésiculaire d'aspect purulent, ne montre pas de germes. On trouve d'exceptionnels polynucléaires normaux et de très nombreuses cellules desquamées très altérées d'origine vésiculaire.

Foie. — Les lésions sont moins accentuées que dans notre observation précédente. Le parenchyme présente des lésions dégénératives diffuses sans topographie vraiment centro-lobulaire.

L'atteinte cellulaire est variable : certaines plages sont peu altérées ; en d'autres les cellules sont réduites à une masse amorphe ; en quelques endroits, enfin, le parenchyme noble a disparu, on ne voit plus que la trame conjonctive qui est partout respectée de telle sorte que l'architecture lobulaire est bien visible.

De nombreux amas lymphocytaires avoisinent les espaces portes et diffusent dans les lobules. Il n'y a pas de sclérose. La dégénérescence graisseuse est très im-

portante seule la région immédiatement périportale est intacte.

En résumé : Nécrose jeune avec dégénérescence graisseuse sans sclérose.

Reins : On note seulement de la congestion glomérulaire et interstitielle avec de petites suffusions sanguines interstitielles.

*
**

Il nous paraît intéressant d'établir maintenant la liste des observations d'ictère grave de l'enfant que nous avons pu colliger au cours de nos recherches bibliographiques.

Nous avons ainsi rassemblé soixante-quatre cas. Ce sont, dans l'ordre chronologique :

Pleischl et Falwarczny, 1853 : garçon de 14 ans.

Wiedeshofer, 1859 : fille de 21 mois.

Politzer, 1860 : fille de 4 mois.

Mettenheimer, 1862 : garçon de 4 ans.

Loeschner, 1866 : garçon de 3 ans.

Hilton Fagge, 1869 : garçon de 30 mois.

Goodnart, 1869 : garçon de 2 ans et demi.

Steiner, 1871 : garçon de 10 ans.

Monti, 1871 : garçon de 4 ans.

Legg, 1871 : garçon de 10 ans.

Tuckwell, 1874, deux cas : 2 ans et 7 ans à Freeborn d'Oxford.

Mann, 1875 : garçon de 15 mois.

Rehn et Perlo, 1875 : garçon de 2 ans et demi.

Sénator, 1878 : fille de 8 mois.

Wert, 1880 : garçon de 6 mois.

Ashby, 1883 : enfant de 4 ans.

Grever, 1884 : enfant de 21 mois.

- Cinkler, 1887 : fille de 12 ans.
Henkelon, 1888 : enfant de 3 mois.
Rosenheim, 1889 : fille de 10 ans.
Poddig, 1892 : garçon de 2 ans et demi.
Baber, 1894 : enfant de 21 mois.
Meder, 1895 : garçon de 15 ans.
Auché et Coyne, 1895 : fille de 10 ans.
Brunton et Tunnicliffe, 1896 : garçon de 3 ans et demi.
Lanz, 1896 : garçon de 4 ans.
Frenkel et Weinberg, 1896 : fille de 5 ans et demi.
Brandenburg, 1897 : garçon de 11 semaines.
Schmidt, 1897 : garçon de 2 ans et demi.
Kissel, 1898 : rapporte six cas d'ictère mortel de l'enfant.
Haushalter et Richon, 1898 : garçon de 7 ans.
Stark, 1898 : garçon de 2 ans et demi.
Nourrit, 1901 : fille de 2 ans.
Todt, 1903 : fille de 3 ans et demi.
Aubertin, 1903 : fille de trois mois.
Merkel, 1904 : garçon de 6 ans.
Fontaneck, (cité par Merkel) : garçon de 12 ans.
Bjelin (cité par Merkel) : garçon de 13 ans.
Lewitsky et Brodowski (cité par Merkel) : enfant de 15 ans.
Rinéma (cité par Merkel) : fille de 5 ans.
Carpenter, 1904 : fille de 23 mois.
Goudé, 1905 : fille de 4 ans.
Roger, 1906 : garçon de 4 ans.
Parkinson, 1906 : garçon de 4 ans.
Wartworth, 1906 :) garçon de 5 ans.
Griffith, 1906 : garçon de 7 ans.
Milne, 1911 : cinq cas mortels.
Drennan, 1911 : garçon de 8 ans.
Philipps, 1912, fille de 5 ans.

Huber, 1912 : deux filles de 3 ans et 6 ans.

Pelford et Moreau, 1930 : garçon de 20 mois.

Nobécourt et Liège, 1934 : fille de 8 ans.

Nobécourt, 1938 : fille de 6 ans.

En tout 64 observations.

Nous n'avons pas retenu certains cas d'ictère grave de l'enfant ; tel : le cas de Neumann — 1891 — qui concernait un nourrisson de 16 jours victime d'une septicémie à bacille pyocyanique avec melœna et hématomèse ; ni le premier cas de Politzer 1858 : enfant de 4 jours qui meurt le 18^e jour au cours d'un ictère grave avec hématomèse ; ni ceux de Hecker 1867 et de Aufrecht 1896 qui ont trait à des nouveaux-nés, etc... Dans toutes ces observations, en effet, il s'agit d'enfants de quelques jours chez lesquels l'ictère d'origine hématurique, le plus souvent attribuable à une infection ombilicale, n'est pas comparable à celui qui survient chez l'enfant plus âgé ou chez l'adulte.

II. — OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTÉRATURE

Parmi ces 64 cas, nous allons maintenant résumer brièvement cinq observations qui nous ont paru plus particulièrement intéressantes et susceptibles d'étayer notre travail.

OBSERVATION N° III (résumée d'après FRENKEL et WEINBERG)

V... Louise, 5 ans 1/2. Le père est alcoolique, la mère est atteinte de bronchite chronique depuis l'âge de 17 ans, il y a eu six enfants morts en bas âge de convulsions.

L'enfant est née à terme et a été nourrie au biberon. A 16 mois elle eut une coqueluche qui dura 4 mois et fut suivie de rougeole ; à 3 ans 1/2 des épistaxis et otorragies surviennent du côté droit accompagnées de convulsions et durèrent trois jours. L'enfant guérit parfaitement et dès lors n'accusa plus aucun accès pathologique.

Le 24 avril, la fillette est prise de vomissements continuels avec fièvre élevée et malaise général intense.

Le 29 avril, au matin l'enfant jaunit et en 24 heures l'ictère se généralise et fonce, puis elle vomit et devient insomniaque.

Le 30 avril, on l'hospitalise ; couchée sur le dos elle reste dans un état d'indifférence absolue. La peau est jaune ; il y a de l'herpès labial ; l'enfant est constipée depuis 48 heures ; le pouls est petit, incomptable ; l'auscultation cardiaque permet de compter 120 battements par minute ; la température est de 39°8.

Le 1^{er} mai, l'ictère est vert ; le pouls imperceptible ; les selles émises après lavement sont peu abondantes, dures et jaunes ; les urines sont rares et très foncées. L'enfant est agitée, la dyspnée devient intense, des convulsions apparaissent et l'enfant meurt.

Autopsie. — Tous les tissus même les cartilages et les os sont fortement imprégnés de bile. La surface des poumons est parsemée d'ecchymoses sous-pleurales. On trouve à la coupe du poumon droit trois foyers hémorragiques de dimension moyenne.

Le foie et la rate sont gros.

De tous les viscères le foie est le seul organe qui présente des lésions importantes.

OBSERVATION n° IV. — (Résumée d'après Aubertin 1903).

R... Raymonde, trois mois moins six jours, entre le 5 mai pour un ictère datant de quelques jours. Le grand-père paternel est mort d'un ictère grave greffé sur une affection hépatique antérieure.

L'enfant, née à terme, est nourrie au sein et cependant elle présente depuis sa naissance de la diarrhée verte abondante ; mais elle ne vomit pas et n'a pas de fièvre.

Le 1^{er} mai, l'enfant jaunit, devient grognon, irritable. Le lendemain ses selles sont blanches, argileuses, plus solides.

Le 4 mai, les selles sont vertes, l'ictère augmente et l'enfant vomit.

Le 5 mai, nous examinons une enfant petite, qui pèse 4 kilos 420, l'ictère est intense, généralisé ; les urines contiennent des pigments et des sels biliaires ; les selles au nombre de trois par jour, sont jaunes vertes.

L'enfant prend bien le sein ; le poulx n'est pas ralenti ; le foie dépasse largement les fausses côtes et ne semble pas douloureux à la pression. La rate est normale. La température varie de 37°5 à 38°5 ; l'état général est bon.

Le 8 mai, au matin, l'enfant est toujours très présente.

A trois heures, des crises convulsives des membres, sans prédominance unilatérale, apparaissent, avec une phase clonique courte et une phase tonique assez longue. L'enfant présente du strabisme pendant les convulsions. La température est à 35°. Il y a trois crises convulsives dans l'après-midi et entre les crises, l'enfant s'agite, se plaint, gémit. Il n'y a pas de raideur de la nuque ni des

membres, pas de Kernig. Les pupilles sont dilatées, le pouls à 100 est régulier, la tachypnée régulière est à 56 respirations par minute. Les selles sont vertes, le foie reste gros et l'ictère aussi intense. Le sérum sanguin est jaune verdâtre, le caillot se rétracte bien.

A huit heures du soir : les phénomènes convulsifs, la dyspnée, l'agitation, l'hypothermie, sont considérables. Les convulsions plus fréquentes sont constituées presque uniquement de mouvements toniques; les poings sont fermés, les yeux sont convulsés à gauche, il y a de l'écume aux lèvres. L'enfant vomit des matières bilieuses très foncées.

A minuit : un peu de sang apparaît à la narine gauche. Il n'y a pas de purpura. L'enfant meurt une heure et demie plus tard.

Autopsie. — Viscères colorés en jaune.

Le foie est gros, ferme, jaune ocre foncé avec de petits points blanchâtres non saillants, du volume d'une tête d'épingle. A la coupe le foie ne semble pas gras.

La bile est claire, riche en mucus mais donne nettement la réaction de Gmelin. Les voies biliaires ne sont pas oblitérées.

La rate est grosse. Les reins sont pâles.

Il y a un très léger œdème cérébral mais pas de méningite.

Histologie. — Dégénérescence graisseuse de tout le tissu hépatique avec disparition presque complète des cellules; infiltration leucocytaire abondante et hémorragies diffuses en nappes, conservation de quelques débris de trabécules hépatiques infiltrées de graisse; angiocholite très intense et généralisée.

Intégrité relative des autres viscères qui contraste avec la destruction absolue de la glande hépatique.

L'ensemencement du produit retiré par ponction hépatique et celui du liquide du ventricule gauche, faits six heures après la mort, ont donné un colibacille long, très mobile ne prenant pas le Gram.

OBSERVATION N° V. (Résumée d'après PHILIPPS 1912).

G... R..., fillette de 5 ans est admise à l'hôpital pour une jaunisse intense avec stupeur.

Aucune anomalie familiale ou personnelle ne vient en éclairer l'étiologie. L'affection a débuté huit jours plus tôt par de l'anorexie, des vomissements répétés plusieurs fois par jour ; l'ictère a évolué progressivement, les selles se sont décolorées de plus en plus et les urines sont très foncées. Les parents n'ont vu de sang ni dans les vomissements, ni dans les selles. Depuis 24 heures l'enfant est inconsciente.

L'état général est bon, la peau et les muqueuses sont intensément jaunes. On observe deux ecchymoses : une à l'hypocondre gauche, l'autre sur le bras droit juste au-dessus du coude ; les pétéchies sont particulièrement nombreuses sur les jambes. L'hyperesthésie est nette malgré l'inconscience. Les pupilles largement dilatées réagissent paresseusement à la lumière.

Le nez, la gorge, les oreilles, sont normaux, mais la langue est très chargée.

Le foie est légèrement augmenté de volume, son bord inférieur n'est pas palpable, son bord supérieur atteint la quatrième côte sur la ligne mammelonnaire droite et la sixième sur la ligne axillaire.

La température rectale est de 96°2 F. La respiration, un peu irrégulière, est de 30 mouvements par minute. Le pouls est à 64, un peu arythmique. Les réflexes tendineux sont exagérés.

Les urines sont foncées, leur densité est de 1017 ; alcalines, elles contiennent des traces d'albumine et sont bilieuses. L'examen de leur culot de centrifugation montre de nombreuses cellules épithéliales, des cylindres hyalins et des cristaux de leucine.

Peu après son admission, l'enfant a un vomissement contenant du sang coagulé. Un lavage d'estomac ramène de nombreux caillots de sang.

L'enfant meurt deux heures plus tard.

Autopsie. — Elle est faite neuf heures après la mort.

Le foie est jaune, atrophié; tous les tissus sont jaunes. On observe des hémorragies ponctiformes sur la peau, le mésentère, les plaques de Peyer, le médiastin, le péricarde, les plèvres, la muqueuse stomacale.

Le foie est petit, pèse 250 gr. ; pâle et mou, son bord inférieur est nettement au dessus du rebord des fausses côtes. La vésicule dont les parois sont congestives contient un peu de mucus jaune d'or.

Les conduits biliaires et l'appendice sont normaux.

HISTOLOGIE.

Dégénérescence hépatique très étendue. Dans plusieurs champs du microscope on ne retrouve pas de traces de cellules hépatiques. Les rares cellules parenchymateuses qu'on trouve sont en dégénérescence granuleuse ou vacuolaire à noyau chromophile. Il n'y a pas de signe de régénérescence hépatique. Les capillaires hépatiques sont gorgés de sang, les canalicules biliaires interlobulaires sont le siège de prolifération.

La capsule de Glisson est envahie par des cellules rondes et épaissie par place.

Une culture de sang cardiaque a montré du staphylocoque doré.

OBSERVATION N° VI. — (Résumée d'après Nobécourt 1938).

Andrée... six ans et huit mois. Antécédents : rougeole, scarlatine, coqueluche, rubéole. En 1936 embarras gastrique fébrile.

1^{er} décembre 1937, des vomissements alimentaires apparaissent un mois après le début d'un ictère catarrhal chez le père qui est maintenant guéri.

8 décembre, subictère qui vire à l'ictère franc, les urines sont foncées ; les selles fermes et grisâtres ; il n'y a pas de fièvre.

En février, l'ictère persiste avec des variations d'intensité ; les selles se recolorent graduellement, l'état général reste satisfaisant.

26 mars, l'enfant se plaint d'avoir froid, est fatiguée, ne joue plus, reste au lit.

28 mars, la fièvre apparaît, 38°2 le matin, 39°2 le soir ; l'ictère s'accroît ; l'état général s'altère.

30 mars, au matin surviennent des hémorragies : hématomes peu abondants, purpura hémorragique de la muqueuse buccale, épistaxis, diarrhée sanglante ; les urines ont une teinte hématurique, elles contiennent de nombreuses hématies, des leucocytes, des cellules de l'épithélium rénal, des cristaux d'urate acide de sodium et 0 gr.28 d'albumine par litre.

31 mars, l'enfant est hospitalisée.

L'ictère est généralisé, franc, un peu verdâtre, les muqueuses sont très pâles ; sur tout le corps : abdomen, face interne des genoux, région malléolaire externe gauche, on note un purpura sous forme de phlyctènes plus ou moins grosses et pleines de sang. Il existe, en outre, quatre ou cinq ecchymoses aux genoux et aux coudes.

L'état général est très affecté, cependant l'enfant reste présente et répond aux questions. La température est à 37°8.

L'abdomen est tendu, météorisé, douloureux à la pression, le foie et la rate sont de volume normal.

L'haleine est fétide, la muqueuse buccale très pâle, les gencives saignent au niveau de la sertissure des dents ; il y a quelques petites taches hémorragiques sur le voile et la voûte du palais.

Les urines sont très foncées, brunâtres, elles contiennent de nombreux érythrocytes et leucocytes, quelques cylindres granuleux et hyalins ; elles renferment des pigments et des sels biliaires en quantité, beaucoup d'albumine. On y dose 11 grammes d'urée par litre soit 9 gr. 20 par 24 h. L'examen direct et les cultures donnent du colibacille.

L'examen du sang montre :

Hématies 1.960.000. Leucocytes 22.800. Polynucléaires 75 %. Plaquettes 224.000. Hémoglobine 40%. Valeur globulaire 1,02. Urémie 1.60 %. Temps de coagulation : 35 minutes ; temps de saignement : 3 minutes. Caillot irrtractile. Signe du jacet : positif.

Le sero diagnostic pour la spirochetose ictéro-hémorragique est négatif.

Réactions de B. W. et de Kah négatives.

1^{er} *Avril*, les hémorragies sont arrêtées, l'enfant est prostrée, asthénique.

2 *Avril*, une légère fièvre : 38°-38°2 apparaît qui persiste 5 à 6 jours.

4 *avril*, les vésicules purpuriques se dessèchent, et se couvrent de croutelles, l'ictère est toujours intense. Les urines ne sont plus hématiques et ne contiennent plus que 0.40 à 0,50 d'albumine par litre.

L'urémie n'est plus que de 0,32 par litre de sérum.

6 *avril*, l'amélioration est nette.

Le pouls passe de 125 à 100 pulsations.

La tension artérielle est de 9,5-5.

La température reste subfébrile.

L'ictère s'atténue.

Le volume des urines qui avait diminué jusqu'à 350 cc. le 7 avril, atteint 800 cc le 8 avril et 1.000 cc le lendemain. L'urée est de 29 gr. par litre et par jour le 9 avril.

L'examen de sang, fait le 4 avril, montre :

Hématies 2.120.000, leucocytes 16.700, polynucléaires 51 %. Plaquettes 230.000. Hémoglobine 30 %. Valeur globulaire 0,70. Cholestérolémie, 1,8 %.

Signe du lacet positif.

Caillot non rétractile.

Temps de coagulation 20 minutes.

25 *avril*, l'ictère diminue, les urines contiennent toujours des pigments biliaires, il n'y a ni albuminurie, ni glycurie.

La température se maintient autour de 38°. Le temps de saignement est de 3 minutes 1/2. Le temps de coagulation de huit minutes.

L'hémoglobine atteint 70 %. Valeur globulaire 1.

Hématies 3.440.000.

Leucocytes 15.600.

Polynucléaires neutrophiles 58 %.

Plaquettes 188.000.

Urémie : 0,30 %.

Si l'enfant ne peut encore être considérée comme guérie, elle est cependant sortie des accidents graves.

OBSERVATION N° 7 (Résumée d'après Huber 1912).

Gussie K... 3 ans, est admise à l'hôpital le 26 novembre.

La maladie a débuté deux semaines plus tôt par du subictère, de l'apathie, des selles décolorées ; depuis quelques jours la température est basse, la veille de l'admission apparaissent des vomissements en fusée et un état stuporeux s'installe. L'enfant est admise à l'hôpital dans le coma.

L'état général est mauvais, le coma est complet, la respiration régulière, l'ictère est très foncé, les pupilles sont irrégulières et les sclérotiques jaunes.

Il y a de l'arythmie cardiaque.

Le foie dépasse le bord libre des fausses côtes d'un travers de doigt mais quatre jours auparavant il le dépassait de quatre travers de doigt.

Les réflexes tendineux sont exagérés.

Une ponction lombaire permet de retirer 25 cc d'un liquide clair, sous pression, sans albumine.

Les urines sont riches en albumine, bilieuses, mais sans cylindres.

Le sang contient 19.000 leucocytes par mm³ dont 30 % de poly-nucléaires.

La température est de 97, 98 F.

Le pouls est à 88-104 pulsations-minute.

La respiration est de 30 mouvements-minute.

Le coma est profond, l'ictère intense. La rapide réduction de la taille du foie fait envisager le diagnostic d'atrophie jaune aiguë et l'enfant meurt en quelques heures.

Autopsie. — Foie, augmenté de volume, rouge jaunâtre, à surface lisse. A la coupe, chaque lobule semble entouré par une étroite zone jaune.

La vésicule est de taille normale ; la bile est verte ; les conduits biliaires sont libres.

L'estomac est normal.

La rate est grosse, ferme à la section, brun rouge avec des corpuscules de Malpighi élargis et saillants.

Les reins sont augmentés de volume ; leur surface est lisse, rouge pâle. La corticale est mince avec des zones nuageuses ; la base des papilles est légèrement congestionnée.

Le diagnostic anatomique est : congestion et dégénérescence aiguë ; hyperplasie splénique, dégénérescence aiguë parenchymateuse du rein.

HISTOLOGIE.

Foie. — La structure hépatique normale a disparu, on trouve, par place, du tissu fibreux, avec des restes de trabécules hépatiques ayant gardé leur disposition habituelle ou conglomérées en amas cellulaires irréguliers.

Les cellules parenchymateuses sont isolées, ou réunies par groupes de deux ou trois. La plupart des cellules hépatiques se colorent bien, d'autres, très faiblement. Les noyaux sont pauvres en chromatine. Les cellules ont un protoplasme granuleux, riche en globules gras et dans quelques-unes tout le protoplasme est transformé en une substance grasse. Le tissu conjonctif est formé de fines fibrilles entre lesquelles les hématies et les plasmocytes abondent.

Les canalicules biliaires néoformés sont nombreux, surtout au voisinage de la capsule de Glisson. Les veines centrolobulaires sont presque entièrement oblitérées.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi sont très gros, les veines spléniques sont fortement dilatées, la limite de leur endothélium est floue.

Rein. — Les cellules des tubes contournés sont mal limitées, en dégénérescence granuleuse ; leur noyau est chromophile ; leur lumière contient des cellules et des débris cellulaires granuleux.

Les glomérules sont congestionnés et ne remplissent pas complètement la capsule : entre les deux on observe des débris granuleux.

La congestion est modérée.

Les papilles et le bassinnet sont normaux.

SYMPTOMES

L'ictère grave est essentiellement caractérisé par :

- Une atteinte sévère de l'état général,
- Une insuffisance hépatique irréductible à laquelle s'associe souvent une insuffisance rénale, plus ou moins prononcée.

Il se traduit cliniquement par les signes classiques :
Ictère, troubles nerveux, hémorragies.

Or, si l'on veut admettre, avec la plupart des auteurs, que l'ictère grave de l'enfant est semblable à celui de l'adulte, à l'atrophie jaune aiguë du foie, maladie de Rokitsanski, nous le ferons avec cette réserve qu'à notre avis le syndrome nerveux est presque toujours plus important chez l'enfant. Cette légère nuance relevée, nous allons étudier la symptomatologie de l'ictère grave de l'enfant.

L'ictère grave présente deux modalités d'apparition bien différentes : l'une où d'emblée les signes sont ceux de l'atrophie jaune aiguë du foie : ce sont les ictères graves primitifs. L'autre où après une période d'ictère catarrhal banal, de durée variable, le tableau s'aggrave brusquement et l'enfant meurt d'ordinaire en quelques jours : ce sont les ictères aggravés.

A. LES ICTÈRES GRAVES PRIMITIFS.

Les ictères graves primitifs (Obs. III. IV. V) sont plus rares que les ictères aggravés et peuvent présenter un début brutal ou se déclarer progressivement.

Dans le premier cas, fort peu fréquent, ce sont la céphalée, les rachialgies, la courbature, les frissons, qui ouvrent la scène pathologique en réalisant un tableau de profonde atteinte de l'état général (Obs. III).

Dans la deuxième alternative, de beaucoup la plus habituelle, un malaise vague et de plus en plus intense commande le repos au lit. Le petit malade est courbaturé et un catarrhe gastro-intestinal s'installe avec inappétence, nausées, constipation ou diarrhée, état saburral de la langue, vomissements alimentaires ou bilieux (Obs. IV et V).

La fièvre s'allume, du subictère apparaît devenant peu à peu un ictère franc ; l'irritabilité s'intensifie en même temps qu'augmente la torpeur et souvent l'on observe déjà, ça et là, quelques éléments purpuriques.

En quelques jours (4 jours dans l'obs. III ; 8 jours dans l'Obs. IV et V), les signes s'accroissent.

L'ICTÈRE EST FRANC, la coloration des téguments fonce de plus en plus et il semble bien qu'elle soit plus intense chez l'enfant que chez l'adulte ; chez ce dernier d'ailleurs, elle pâlit souvent à mesure que le terme fatal se rapproche.

Les matières très colorées au début, verdâtres, deviennent plus fermes, argileuses, grisâtres, tandis que les urines se raréfient et se chargent en pigments et sels biliaires.

Il n'est pas rare de noter des fluctuations dans la coloration des téguments et des urines ainsi que dans la décoloration des selles.

Cependant, l'intensité de la pigmentation de la peau n'est pas un critère infaillible de gravité : dans les cas à marche très rapide, les téguments n'ont même pas le temps de se teindre quand la mort survient.

LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE est un des éléments les plus significatifs. Il ne manque jamais quoique plus ou moins frustre parfois.

Ce sont des hémorragies cutanées d'importance variable, allant des minuscules et rares pétéchies jusqu'aux grosses vésicules gonflées de sang (Obs. IV) ;

des hémorragies muqueuses, gingivorragies, au niveau de la sertissure des dents, épistaxis, hémorragies conjonctivales, ecchymoses qu'un rien détermine ;

des hémorragies viscérales, hématomésès et melœna, mais qui n'impliquent d'ailleurs pas obligatoirement une lésion des muqueuses digestives : on pensera à la possibilité de sang dégluti.

LES TROUBLES NERVEUX complètent ce tableau : l'agitation, l'irritabilité, les convulsions y sont très fréquentes, beaucoup plus que chez l'adulte, faisant place peu à peu à la somnolence, à la prostration, à l'adynamie, au coma terminal. Souvent même, la torpeur débute très tôt, mais n'empêche pas l'enfant de crier et de s'agiter désordonnément dès qu'on le touche (Obs. II, V.)

Il existe souvent un syndrome méningé (Obs. I, III, IV, VII), raideur de la nuque et des membres, signe de Kernig, convulsions, qui peut parfois, par son importance, attirer tout d'abord l'attention vers une affection neurologique. On a pu même, devant l'intensité des symptômes nerveux, poser le diagnostic de méningite, malgré l'ictère.

L'aphasie, l'amaurose, la paralysie des sphinctères, la paralysie faciale (Ashby), le hoquet, ont été observés au cours de l'atrophie jaune aiguë du foie chez l'enfant.

A l'examen général. — Le foie est gros, au début de la maladie il dépasse presque toujours de quelques travers de doigts le rebord des fausses côtes (Obs. II, IV, VII). Il est sensible, mais rarement douloureux à la palpation. A mesure que l'ictère évolue et que la résistance organique s'effondre, le foie devient plus petit et peut finalement ne plus atteindre la limite normale (Obs. VII).

La vésicule biliaire est presque toujours petite.

La rate est en général de volume normal.

Les poumons sont normaux à l'auscultation ; mais la respiration est accélérée et irrégulière. C'est une dyspnée toxique *sine materia* ou du moins sans broncho-pneumonie.

Le cœur est normal, il n'y a pas de bruits surajoutés, le rythme cardiaque est accéléré (Obs. II, III).

Le pouls à peu près normal et non ralenti pendant la première période, devient petit et rapide, puis mou et irrégulier pendant la période d'ictère grave.

La température est variable : souvent la fièvre, élevée au début, s'éteint à la période d'état. L'enfant devient apyrétique ou même hypothermique. A cette phase la température serait fonction, suivant Widal et Abrami, de l'atteinte rénale, les différences de cette température étant due à la présence ou à l'absence d'azotémie : celle-ci entraînant l'hypothermie (Obs. IV).

L'herpès labial n'est pas rare, surtout à la période d'état.

Les urines diminuent de volume et l'excrétion uréique devient parfois insuffisante : l'urée alors s'accumule dans le sang où elle peut atteindre 3 et même 5 gr. (Pr. Nobécourt). En même temps, elles se chargent de pigments et de sels biliaires, elles peuvent aussi être hémorragiques (Obs. VI) et contenir de l'albumine, des leucocytes, des cylindres hyalins ou granuleux témoins de l'atteinte du parenchyme rénal et des vaisseaux rénaux.

Les auteurs anglo-saxons attachent un grand intérêt à la recherche des acides aminés : leucine, tyrosine... dans les urines en tant que preuve de la destruction cellulaire intense au cours des ictères graves.

Le sang enfin est dans quelques cas riche en urée, comme nous venons de le voir ; bien que nos Obs. I et II montrent une azotémie normale.

La glycémie est normale, parfois abaissée (Obs. II).

Presque toujours on observe une leucocytose moyenne 20.000 globules blancs.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, fréquemment hypertendu. Il contient de l'albumine et des polynucléaires. On y aurait parfois trouvé des hématies.

B. LES ICTÈRES AGGRAVÉS.

2. Les ictères aggravés à l'encontre des ictères graves primitifs sont beaucoup plus fréquents (Obs. I, II, VI, VIII) et si la symptomatologie de la période d'état de la maladie reste identiquement la même, le mode de début est essentiellement différent : en effet la maladie débute par un ictère catarrhal bénin sur lequel se greffe plus ou moins rapidement un ictère grave.

Parfois cet ictère grave se déclare chez un enfant atteint depuis quelque temps d'un ictère banal. L'ictère que tout permettait de considérer comme sans gravité, fonce progressivement et l'atteinte de l'état général devient de plus en plus profonde, tandis que les syndromes nerveux et hémogéno-hémophilique s'accroissent : il s'agit bien d'un ictère commun qui sans qu'on puisse le prévoir s'est aggravé. C'est l'éventualité relatée par notre observation n° I où l'ictère catarrhal dure depuis trois semaines quand l'ictère grave s'installe.

D'autre fois au début d'un ictère qui semble bénin et qui paraît devoir suivre une évolution normale, le tableau change brusquement, l'état général fléchit rapidement et la mort survient en quelques heures au milieu d'hémorragies profuses et de signes nerveux intenses (Obs. IV).

Enfin l'ictère grave peut survenir chez un enfant qui présente un ictère catarrhal traînant et dont le foie de ce fait, est fragilisé et plus sujet à défaillance, si apparaît un nouvel incident pathologique même minime et souvent inaperçu ; c'est ce que rapporte l'Obs. VI où l'ictère simple dure depuis quatre mois.

Ainsi l'ictère aggravé, complication mortelle d'une maladie essentiellement banale peut survenir à n'importe quel moment au cours d'un ictère bénin. Son apparition est imprévisible, toutefois une tachycardie permanente et progressive permettrait de soupçonner l'imminence de l'aggravation.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'ictère grave s'impose, en général, lorsque la maladie est déclarée ; mais il ne sera porté qu'avec une extrême prudence puisqu'il comporte un pronostic fatal.

Il est malaisé à la période de début, il est même impossible tant que les signes de la grande insuffisance hépatique n'ont pas fait leur apparition, en particulier pendant toute la période ictérique d'apparence bénigne des ictères aggravés.

A la période initiale d'un ictère grave primitif, le diagnostic est difficile ; on pensera aux diverses septicémies, à la fièvre typhoïde ; aux états infectieux aigus, grippe, néphrite aiguë ; aux états méningés, méningite cérébro-spinale, méningite lymphocytaire.

Lorsque la coloration jaune des téguments est venue s'ajouter aux signes nerveux, aux hémorragies, à la profonde atteinte de l'état général, il est rare que l'on puisse se tromper.

Cependant on éliminera plus ou moins facilement certains ictères infectieux banaux accompagnés de troubles gastro-intestinaux, de torpeur, d'épistaxis qui peuvent prendre des apparences de gravité et évoluer cependant vers la guérison, certaines angio-cholites suppurées, certains purpuras avec ictère et hémorragies qui peuvent aussi prendre le masque de l'ictère grave.

Mais on discutera encore les états méningés et l'ictère éberthien ; des erreurs ont pu être commises et l'on a

vu porter le diagnostic de méningite, au cours d'un ictère grave, tant l'intensité des phénomènes nerveux était grande.

Enfin, il faut se rappeler que si l'ictère vient rarement compliquer une typhoïde, c'est le plus souvent certes un ictère catarrhal léger et fugace, mais ce peut être aussi un ictère grave.

En réalité, il n'est pas difficile à la période d'état d'affirmer qu'il s'agit bien d'un ictère grave.

S'agit-il maintenant d'un ictère grave primitif ? L'anamnèse nous le dira facilement et nous saurons si la maladie a débuté par une infection : fièvre typhoïde, septicémie, pneumonie, érysipèle, ou par une appendicite grave dont la complication ictérique est assez souvent annoncée par une grande hématomérose de sang noir.

Le diagnostic différentiel avec la spirochétose ictéro-hémorragique et la fièvre jaune sera facile.

Enfin, on n'omettra pas de songer aux intoxications diverses, phosphorée en particulier, arsénicale, par le chloroforme, etc... qui peuvent toutes toucher le foie et créer l'ictère grave.

Mais, dans la majorité des cas, l'ictère grave a débuté par une phase plus ou moins longue d'ictère d'allure banale qui rapidement s'aggrave et tue ; ce sont les ictères aggravés.

Durant la période d'ictère catarrhal il est impossible de prévoir l'aggravation ; seule, peut-être, comme nous l'avons déjà dit, une tachycardie permanente et progressive pourrait attirer l'attention. A ce moment, le diagnostic est celui des ictères infectieux, il est aisé en général et lorsque le tableau se dramatise le diagnostic devient évident.

ÉTUDE BIOLOGIQUE

Les signes cliniques de profonde atteinte de l'état général avec stupeur ou agitation, l'imprégnation des téguments par les pigments biliaires, l'altération de la crase sanguine, la sidération rénale que traduit l'oligurie et l'augmentation de l'urémie, suffisent toujours, comme nous venons de le voir, à faire poser, sans ambiguïté, le diagnostic d'ictère grave quand ces signes sont au complet.

Cependant l'évolution de la maladie peut être capricieuse, un ictère qui semblait devoir être grave peut se révéler bénin et inversement. Dans le premier cas, tout est donc pour le mieux, mais dans la seconde alternative on voudrait pouvoir disposer d'éléments de pronostic afin d'adopter d'emblée une thérapeutique basée sur la gravité de l'état de l'enfant.

La biochimie semble nous apporter de tels éléments et semble aussi, malheureusement, avoir été trop négligée. Mais il est vrai que la rapidité de l'évolution et l'état du petit malade interdisent souvent ces recherches.

Nous allons maintenant exposer les principales épreuves susceptibles à notre avis, d'apporter de précieux renseignements dans les cas où le diagnostic reste hésitant pendant un laps de temps plus ou moins long.

1° EPREUVES FONCTIONNELLES HÉPATIQUES.

a) *Bilirubinémie.*

L'étude de la valeur de la bilirubinémie plasmatique nous paraît particulièrement intéressante ; les Anglo-Saxons la pratiquent toujours ; mais cette notion couramment recherchée chez l'adulte a été, nous semble-t-il, trop négligée chez l'enfant. Nous n'avons trouvé qu'un travail de GILBERT et LEREBOUTET (1905) qui ait mis l'accent sur l'intérêt de l'évaluation de la cholémie dans l'ictère simple du nouveau-né.

La méthode de dosage de GILBERT et HERSCHER, basée sur l'anneau bleu que donne l'acide nitrique nitreux au contact d'un sérum contenant de la bilirubine, ne permettait guère d'évaluer moins de 2 centigrammes de bilirubine par litre de sérum.

La méthode de HYMANS VAN DEN BERGH, d'Utrecht, permet de doser le milligramme. Elle est basée sur la coloration rouge que donne, en milieu neutre, la bilirubine avec le diazo-réactif d'ERLICH. On compare ensuite au colorimètre avec une solution étalon. Cette technique donne un chiffre de 4 mgr. par litre pour une cholémie normale.

Cet auteur distingue dans le sérum des ictériques deux sortes de bilirubine : si le réactif mis en présence du sérum donne la réaction, celle-ci est dite directe et la bilirubine franche ; sinon, il faut ajouter au sérum un peu d'alcool et attendre que la coloration apparaisse, la réaction est dite alors indirecte et la bilirubine dissimulée.

La bilirubine directe serait toujours pathologique ; l'indirecte existerait normalement à la concentration de 0,4 à 0,5 mgr pour 100 suivant VARELA, APOLO et VIANA (1931).

Dans les ictères d'origine hématique, c'est la bilirubine

directe qui domine, alors que dans les ictères hémolytiques, c'est l'indirecte.

Avec FIESSINGER et WALTER (1931) on peut imaginer que les choses se passent de la façon suivante : la bilirubine qui part du foie vers les tissus est une bilirubine franche, si elle ne stagne pas au contact des tissus elle n'a pas le temps d'être absorbée par les protéines tissulaires et la quantité de bilirubine retenue, donc dissimulée, puis transmise par les tissus au sang et aux reins est minime. La réaction de VAN DEN BERGH est dans ce cas directe. Au contraire si la bilirubine stagne, les albumines tissulaires l'absorbent et la bilirubine transmise par les tissus a donc été dissimulée, modifiée, la réaction de VAN DEN BERGH est alors indirecte.

BRÛLÉ, GARBAN et WEISSMAN (1922) n'acceptent pas la thèse des deux sortes de bilirubine dans le sang des ictériques. Ils attribuent la diazo-réaction des sérums normaux et de l'ictère hémolytique à leur faible teneur en bilirubine : moins de 6 mgr pour 100, si on les compare aux sérums des ictères par obstruction qui peuvent en contenir près de 50 mgr. pour 100.

Quoiqu'il en soit sur ce point, l'intensité des réactions directes et indirectes varie avec le stade de l'ictère et la courbe de chaque variété des réactions renseigne sur l'évolution des lésions hépatiques.

Si le foie est très altéré la bilirubine directe domine au début, puis l'indirecte augmente et les deux se maintiennent élevées, les tissus cédant leurs pigments au sang. Ainsi les courbes des deux bilirubines ne sont pas parallèles, elles suivent un cours indépendant l'une de l'autre.

Mais ce qui nous intéresse particulièrement ici c'est que la bilirubine est déjà anormale par cette méthode de détection et de dosage, alors que l'ictère est inappréciable cliniquement et qu'elle reste anormale après que l'ictère a cliniquement disparu.

Les courbes des deux bilirubines ont une certaine allure

dans l'ictère catarrhal et lorsque ce dernier se transforme en ictère grave leur forme se modifie.

VALERA, FUENTES et VIANA (1935) ont rapporté quelques observations qui nous paraissent particulièrement éloquentes, elles concernent des adultes mais nous ne doutons pas de la validité de ces renseignements pour un ictère grave survenant chez un enfant atteint d'ictère catarrhal.

Dans l'observation n° 26 de ces auteurs, les valeurs de la bilirubine furent constamment élevées. De plus, la courbe de la bilirubine directe qui avait commencé à décroître normalement, s'interrompit soudain à 19 mgr. pour 100 et cette valeur se maintint en plateau pendant plusieurs jours, jusqu'à l'apparition de l'ictère grave.

Dans l'observation n° 28 au trente-cinquième jour de l'ictère, il y avait encore 15 mgr pour 100 de bilirubine directe ; deux jours plus tard elle augmente jusqu'à 27 mgr et en trois jours l'ictère grave s'établissait.

Dans l'observation n° 30 l'ictère évolue pendant 20 jours comme un ictère catarrhal puis survient l'aggravation avec vomissements incoercibles. Le quinzième jour le premier dosage indique 33 mgr. pour 100 de bilirubine directe et 1,6 mgr pour 100 de bilirubine indirecte, elles augmentent progressivement pendant 15 jours. On tente des drainages duodénaux quotidiens, ils réduisent la bilirubinémie pendant 8 jours, puis elle augmente de nouveau et c'est l'ictère grave fatal.

Il semble donc que cette recherche, facile à pratiquer, intéressante dans ses résultats, dusse être effectuée le plus souvent possible.

CHABROL et ses collaborateurs, pour obvier aux inconvénients de ce dosage colorimétrique, donc à la nécessité de recourir aux étalons, et aussi pour éviter les causes d'erreur provenant de la précipitation par l'alcool qui entraîne une partie des pigments, ont proposé une heureuse modification.

Le réactif est mis en contact avec des dilutions de sérum de plus en plus étendues et on recherche la limite de perception de la réaction que les auteurs ont fixée à 2 mgr. par litre.

La diazo-réaction limite de CHABROL, CHARONNET et BUSSON donne pour la cholémie normale des chiffres de 8 et 12 mgr par litre, chiffres notablement supérieurs à ceux de HYMANS VAN DEN BERGH.

b) *Sels biliaires.*

La recherche de la cholalémie nous paraît aussi capable d'apporter des renseignements intéressants au cours des ictères aggravés de l'enfant.

En effet, si la technique de P. Szilard, si la réaction de Pettenkoffer ne permettent pas d'apprécier une cholalémie inférieure à 0,10 pour 100, la méthode de CHABROL, CHARONNET et COTTET ou réaction phospho-vanillique permet de doser non plus 100 mgr., mais 4 mgr. par litre.

Cette réaction négative chez le sujet normal prouve que la cholalémie normale est inférieure à 4 mgr. On trouve des chiffres très élevés au cours des cancers du pancréas, de l'ictère franc catarrhal : 100 et même 160 mgr pour 100. Il serait donc fort intéressant de suivre l'évolution de la cholalémie au cours des ictères aggravés, à l'aide de courbe comme pour la bilirubinémie ; mais ces recherches restent encore à effectuer.

c) *Fibrine.*

LIAN, FACQUET, SASSIER et SCHAPIRA ont montré que le dosage pondéral du fibrinogène sanguin est un très bon test d'insuffisance hépatique et qu'au cours de l'ictère catarrhal et de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie, la diminution du fibrinogène sanguin est à peu près constante. Dans les ictères par obstruction cholédocienne au contraire, la fibrinémie est normale ou légè-

rement augmentée. Dans les cirrhoses, enfin, l'hypofibrinémie est constante.

d) *Lipasémie.*

Normalement le sérum sanguin contient une certaine quantité de lipase et cette diastase est très probablement d'origine hépatique car le foie en est l'organe de beaucoup le plus riche.

RONA et ses élèves (1920-1930) admettent que la lipase d'origine hépatique passe dans la circulation comme les pigments et les sels biliaires. Toute affection qui altère fonctionnellement le foie diminue la teneur du sérum sanguin en lipase.

Meyer (1924) estime que la lipasémie renseigne sur l'état anatomique et fonctionnel du foie.

Dans l'insuffisance hépatique, le taux des lipases sanguines est d'autant plus abaissé que le foie est plus lésé, comme le montrent d'ailleurs les autres épreuves fonctionnelles du foie : galactosurie — rose bengale.

Cette notion nous paraît intéressante, cependant le dosage est encore tout empirique à moins de recourir à des techniques délicates qui ne peuvent être employées que par un personnel très spécialisé.

La méthode de RONA et MICHAELIS est très simple, à la portée de tout praticien. Elle consiste à déterminer le nombre de gouttes données par cinq centimètres cubes d'un mélange d'une solution de tributyrine, additionnée de 2 cc. du sérum qu'on étudie. On fait une première évaluation dès que le mélange est effectué, puis on place le mélange à l'étuve à 37° et on fait de nouvelles évaluations au bout de 25 minutes et de 50 minutes.

Normalement la différence du nombre de gouttes entre la première évaluation et la dernière est de 30 gouttes. En cas d'ictère grave ce nombre peut être diminué de moitié.

N'y aurait-il pas là, en l'apport de lipase hépatique, un adjuvant thérapeutique utile au cours de l'ictère grave de l'enfant ?

Le dosage repose sur ce fait que la lipase saponifie les graisses et dédouble par conséquent la triglycérine en acide gras et en glycérine (certains auteurs évaluent alors la quantité de lipase par un dosage acidimétrique. HANRIOT et CAMUS (1897), WILLSTATTER et WALDSCHMIDT LERTZ (1923). En même temps que le dédoublement s'opère, la tension superficielle diminue, et elle diminue d'autant plus que la teneur du sérum en lipase est plus importante. Il n'y a donc qu'à évaluer cette diminution de la tension superficielle par la stalagmométrie comme le fait RONA. Si le sang est pauvre en lipase, il y a moins d'acide libéré, la tension diminue moins et la différence du nombre de gouttes obtenues après mélange entre la première évaluation et la dernière est plus petite.

e) *Galactosurie.*

Cette épreuve courante et classique serait d'un gros intérêt si on pouvait la pratiquer ; mais l'état de l'enfant nous l'interdit le plus souvent.

2° EXPLORATION RÉNALE.

Ce sont les épreuves habituelles pour rechercher l'existence ou non d'une néphrite concomitante.

Recherche de l'albumine. Recherche des cylindres. Recherche de l'urée urinaire, cette dernière souvent très abaissée.

Enfin, recherche de l'urée sanguine, parfois très élevée : 3 à 4 gr.

3° TROUBLES DE LA CRISE SANGUINE.

Le nombre des plaquettes est diminué.

Le temps de saignement est le plus souvent voisin de la normale.

Le temps de coagulation est variable, mais plus fréquemment normal ; l'irrétactilité du caillot est courante.

Enfin, le signe du lacet est toujours positif.

En somme ces troubles sont incomplets et inconstants mais traduisent cependant l'existence d'un syndrome hémogéno-hémophilique.

4° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

En général, le liquide céphalo-rachidien est clair au cours de l'ictère grave. MONGOUR, en 1904, n'a jamais pu déceler de pigments biliaires dans ce liquide, même dans les cas où la cholestémie était très intense.

Expérimentalement GAUTRELET et DUCROT, en 1905, sur des chiens rendus ictériques par excitation du cholédoque entre deux ligatures ne trouvent pas de pigments biliaires décelables à la ponction lombaire, préalablement morphiné et anesthésié au chloroforme. Cependant quand ces auteurs réalisent la suppression physiologique des plexus choroïdes par injection d'un colorant qui se fixe électivement sur eux (violet de méthyle) on trouve des pigments qui donnent la réaction de GMELIN : en versant peu à peu de l'acide nitrique nitreux dans le liquide et en l'agitant, le mélange verdit, bleuit, rougit puis jaunit ; c'est la succession de ces teintes qui signe la présence de pigments biliaires, elles seraient dues à des dérivés d'oxydation de la bilirubine.

Dans les conditions physiologiques normales, les plexus choroïdes constituent donc une barrière efficace contre les pigments biliaires, un élément de protection des cen-

tre nerveux contre la cholémie, on peut en déduire que, lorsque le liquide cephalo-rachidien est coloré au cours de l'ictère, les plexus sont gravement atteints fonctionnellement.

Dans toutes les observations d'ictère grave de l'enfant où le liquide céphalo-rachidien a été examiné, il a été trouvé hypertendu. Ce fait peut être rapporté à une irritation des plexus choroïdes par l'agent infectieux ou les produits nocifs, acides aminés, urée... qui inondent l'organisme dans cette affection.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LE FOIE

Etude macroscopique.

A l'autopsie, l'aspect du foie est variable, parfois il est diminué de volume et n'atteint pas le rebord des fausses côtes, parfois il les dépasse de plusieurs travers de doigts.

Sa teinte est jaune rhubarbe, ou jaune ocre ; elle est uniforme ou semée de points ecchymotiques ou de taches jaunâtres.

En général il est mou et s'affaisse comme une vessie à demi-pleine, parfois il est ferme.

A la section, le parenchyme est friable, exsangue et ne possède pas de bile, il est peu consistant et quelquefois même en bouillie comme la pulpe splénique diffuente des maladies infectieuses.

Son poids est en général en dessous de la normale ; il pèse 250 gr. chez une fillette de 5 ans (Obs. n° 5), mais il peut être normal comme dans l'observation n° 6 ou même hypertrophié, comme dans les observations 1, 2, 3, 4, 7, il pèse alors 600 gr. chez des fillettes de 4 ans 1/2 et de 6 ans 1/2.

L'explication de ces anomalies est donnée par Hanot : « d'une façon générale le processus est double : d'abord irritatif, puis dégénératif ; les cellules sont les unes hypertrophiées, les autres émiettées... si le processus irritatif domine il y a hypertrophie hépatique, si c'est le

processus dégénératif il y a atrophie. » Donc plus l'altération est profonde plus le foie est atrophie et inversement.

Etude microscopique.

L'histologie montre nettement que le support tissulaire de l'ictère grave est une hépatite parenchymateuse, diffuse, aiguë, avec clarification généralisée des cellules hépatiques sur laquelle se sont greffées deux sortes de lésions dégénératives différentes :

a) l'atrophie centro-lobulaire,

b) la dégénérescence graisseuse des cellules de la zone périphérique du lobule hépatique.

Parfois la dégénérescence est telle qu'elle réalise du point de vue biologique l'aspect de la grande insuffisance hépatique telle qu'on la réalise expérimentalement par l'hépatectomie.

Dans notre observation n° 4, par exemple, à un faible grossissement, la structure normale du foie ne peut être retrouvée : le foie est méconnaissable, on ne voit qu'un tissu homogène au milieu duquel tranchent de rares débris de trabécules hépatiques, très clairsemées, peu étendues et irrégulièrement distribuées. Ces restes de tissu hépatique sont infiltrés de graisse.

Le fond homogène qui constitue la presque totalité de la glande est essentiellement composé de fibrilles conjonctives très fines contenant divers éléments cellulaires dégénérés, des noyaux volumineux, irréguliers, renfermant plusieurs nucléoles et semblant provenir de cellules hépatiques dégénérées.

Des globules rouges infiltrent en nappe tout le tissu hépatique.

L'ensemble a un aspect clair, homogène sur lequel se détachent des débris de trabécules plus foncées riches en graisses.

Les zones relativement conservées sont envahies et

entourées par une infiltration très abondante de leucocytes formant autour d'elles de véritables nodules infectieux très étendus.

Les espaces portes sont entourés d'une infiltration intense de petites cellules rondes bien visibles autour des veines portes qui sont dilatées, gorgées de sang.

En aucun point on ne retrouve l'épithélium cylindrique normal des canaux biliaires, par place celui-ci est pluristratifié.

LES CONDUITS BILIAIRES ET LA VÉSICULE.

En règle les conduits biliaires sont normaux et libres. La vésicule est parfois normale mais le plus souvent petite, à peine congestive, parfois à parois épaissies, œdématisées, enfin, elle est toujours pauvre en bile.

Dans notre observation n° 5 elle contient un mucus jaune d'or. Dans notre observation n° 3, la bile est claire et riche en mucus, elle donne cependant la réaction de GMELIN. Dans l'observation n° 7 la bile est verte, épaisse. Dans l'observation n° 2, la bile est épaisse, verdâtre, avec un aspect purulent dû à de nombreux polynucléaires et à des cellules épithéliales desquamées, mais elle ne contient pas de germes microbiens.

LES REINS

L'atteinte rénale est fonction du degré de la néphrite.

Etude macroscopique.

On peut observer soit un gros rein rouge, soit un gros rein blanc, parfois même les deux types à la fois comme dans notre observation n° 2.

Etude microscopique.

Les lésions histologiques sont très variables. Parfois

les lésions sont très discrètes à type de congestion rénale avec glomérulite congestive et infiltration interstitielle à peine marquée. Parfois les lésions de nécrose du parenchyme sécréteur et du tissu interstitiel sont assez importantes. Le plus souvent il s'agit de lésions mixtes parcellaires atteignant à des degrés divers les glomérules, les tubes et les éléments du tissu interstitiel.

Dans la région des glomérules on trouve soit un aspect congestif, soit un exsudat albumineux, soit des lésions de prolifération de la capsule et du peloton glomérulaire.

Les cellules des tubes sont souvent atteintes de dégénérescences granulo-graisseuses.

Enfin, les lésions interstitielles vont de la simple congestion à l'œdème et à la prolifération conjonctive, suivant le degré de l'atteinte.

Dans les observations que nous avons rapportées les lésions rénales sont en général minimales, sauf pour l'observation n° 7 où elles sont assez importantes.

LA RATE

La rate est parfois de taille normale comme dans les observations 1, 2, 6, mais en règle, elle est grosse. Elle commence surtout à augmenter de volume à partir du moment où le foie regresse.

A l'examen histologique, les auteurs ne signalent que de la congestion et une hypertrophie des corpuscules de Malpighi qui saillent, avec une surcharge de macrophages hématiques et pigmentaires.

ÉTIOLOGIE

Depuis BRIGHT, qui considérait l'ictère grave comme une pyrexie frappant le foie et les reins, depuis Trousseau qui le rapprochait de la fièvre typhoïde et disait qu'au cours de l'ictère grave « un poison, une matière morbifique, venue du dehors ou produite dans l'organisme, était la cause de tous les désordres. », bien des faits ont été découverts et cependant l'étiologie de cette affection reste encore mystérieuse.

Si, sous le nom d'ictère grave on entend nommer, comme il se doit, et à l'encontre de CHABROL et BÉNARD (1921), l'atrophie jaune aiguë du foie, à l'exclusion de la fièvre jaune, des intoxications ictérigènes (du type phosphorée, par exemple), de la spirochétose ictéro-hémorragique (septicémie grave bien individualisée, avec néphrite, mais sans grosses lésions hépatiques), à l'exclusion encore des septicémies hémolytiques ictérigènes, à perfringens, etc... où l'ictère est avant tout hémolytique et les lésions du parenchyme hépatique effacées, si l'on entend donc uniquement cette atrophie jaune aiguë du foie que nous venons de décrire, l'entité nosologique de l'affection est bien spéciale tant au point de vue clinique qu'anatomique.

Nous sommes donc bien en présence d'une maladie autonome, spécifique et non pas d'un syndrome.

A quoi est due cette maladie ? A quel germe ? A quel agent infectieux ou toxique ? Nous ne pouvons encore répondre à ces questions.

Certes, on a pu incriminer, dans certains cas, avec Nobécourt 1939, Angeloff 1939, les infections à pneumocoques ; et, la coexistence d'ictère grave avec les épidémies de grippe, influenza, infections saisonnières des voies respiratoires est en faveur de cette hypothèse. De plus, au cours de la pneumonie, il n'est pas rare de voir apparaître du subictère, un ictère catarrhal ou même un ictère grave comme dans l'observation de L'ABBÉ (1896), concernant un enfant de 4 ans. Enfin, l'apparition d'ictère au cours de localisations variées du pneumocoque : otite, mastoïdite, arthrite, broncho-pneumonie ayant été maintes fois signalée, on pourrait admettre avec vraisemblance, comme le fait Angeloff, que le foie constitue un véritable émonctoire pour le pneumocoque qui, dans certains cas peut y déterminer des lésions plus ou moins graves. Mais ces cas sont isolés et ne permettent aucune conclusion générale.

NEUMANN a rapporté un cas d'ictère grave dû au bacille pyocyanique ; BABES attribue le sien au streptocoque ; AUBERTIN au colibacille.

Chez l'adulte l'ictère grave peut se voir au cours de toutes les septicémies : typhique, paratyphique, pneumonique, puerpérale, etc...

Mais dans la plupart des cas, la culture de sang ou de bile reste stérile et on ne peut déceler aucun microbe. Or, suivant Boix, la présence du germe infectieux ne saurait être exigible puisque « sa seule toxine suffit à la destruction hépatique et à l'empoisonnement de l'organisme. »

Certains auteurs ont rendu responsable une affection à porte d'entrée variable : plaie, érysipèle, angine, au même titre qu'une infection ou une intoxication (Parmentier).

Enfin, pour Effinger, Herxheimer, Minkowski, etc... l'ictère grave serait une maladie due à une lésion anatomique précise, mais pouvant être provoquée par les causes les plus diverses.

Quoiqu'il en soit, ces faits sont particuliers et bien différents de ceux que nous avons envisagés. En réalité l'ictère grave n'est pas expliqué par les germes banaux connus et nous dirons avec BERGSTRAND et la plupart des auteurs français que l'atrophie jaune aiguë du foie est une affection autonome due à un virus spécifique inconnu.

En effet, si l'ictère grave peut se présenter sous une allure endémique (ROKITANSKI, 1843-1845), il peut aussi se montrer sous une forme épidémique comme viennent de le décrire Herxheimer et Bergstrand et cette notion d'épidémicité vient appuyer ce que nous disions plus haut en écrivant que l'atrophie jaune aiguë du foie était une affection *autonome* due à un virus *spécifique*.

Ces épidémies qui se déclarent surtout pendant la saison froide : fin et début de l'année, sont plus ou moins localisées à une caserne, une prison, une maison, une famille et il est très intéressant de noter que dans ces cas, si certains sujets présentent un ictère grave, d'autres souffrent d'un ictère bénin. C'est le cas de l'observation du Professeur NOBÉCOURT (Obs. 6), dans laquelle le père a présenté un mois avant la maladie de sa fille, un ictère catarrhal bénin dont il a parfaitement guéri. A ce sujet, Nobécourt a rapporté le cas de deux sœurs, dont l'une, âgée de douze ans fait un ictère catarrhal fébrile (T° à $39^{\circ}8$) qui s'améliore vite ; dont l'autre, plus jeune, (8 ans), tombe malade deux jours avant son aînée. Pendant trois à quatre jours, elle accuse une température à $38^{\circ}4$, qu'on ne s'explique pas et retombe bientôt à la normale. Puis des vômissements apparaissent, l'ictère s'installe pendant que le foie grossit et que les matières se décolorent. Ensuite l'ictère va en s'accroissant, les urines diminuent de volume, l'urémie atteint 0,83 pour 100, des hémorragies intestinales surviennent. Enfin, l'enfant entre dans le coma et meurt le onzième jour de sa maladie.

De même TROISIER a signalé au cours de deux épidémies d'ictère commun, à côté des cas banaux, deux cas

mortels qui ont présenté tous les symptômes et toutes les lésions de l'ictère grave.

Ainsi, ne pourrait-on pas dire que nous sommes devant une modalité évolutive, différente et rare d'une même maladie due à un même virus ?

Pourquoi cette rareté et cette différence dans le mode évolutif ? Là encore il est bien difficile de répondre. Peut-être l'aggravation est-elle due à une déficience hépatique héréditaire, à des fautes de diététiques, hypothèses bien difficiles à prouver. Peut-être enfin, l'infection entraînerait-elle, suivant la conception de UMBER, de Berlin, l'appauvrissement de la cellule hépatique en glycogène si bien que « les ferments autolytiques devenus sauvages » n'auraient plus d'entraves pour accomplir « leur funeste travail de fossoyeurs dans un parenchyme hépatique encore vivant. »

Pour BRÛLÉ, dans toute l'histoire clinique des ictères on retrouve le rôle favorisant des lésions antérieures du foie. La gravité de l'hépatite pouvant être due à un certain degré de moindre résistance de l'organisme, une infection, une intoxication, une maladie infectieuse légère et qui serait bien supportée par un sujet normal pourra suffire à faire apparaître un ictère grave.

Cependant sans vouloir écarter ce rôle favorisant du surmenage ou de la lésion antérieure à l'ictère, NOBÉCOURT (1938) fait remarquer que le dysfonctionnement hépatique est fréquent chez l'enfant ; on rencontre souvent chez eux une hérédité hépatique ; la syphilis congénitale, un foie paresseux, des états anaphylactiques, notamment vis-à-vis de l'œuf, états qui impliquent des troubles hépatiques ; or, on ne voit pas, le plus souvent, d'ictère chez ces sujets.

Pour BRÛLÉ encore, la dégénérescence hépatique est si rapide et les lésions anatomiques sont telles qu'elles entraînent la suppression de toutes les fonctions du foie : glycogénique, uréique, antitoxique, etc... pendant que le rein devient lui-même insuffisant. Et, pour cet auteur, le

syndrome d'ictère grave traduit moins un degré dans l'intensité de la rétention biliaire qu'un degré dans l'intensité de l'infection ou de l'intoxication en cause, ce degré étant fonction de la virulence du germe, du mode et de l'intensité du contag.

En fait, malgré ces divergences, on peut affirmer qu'il s'agit, chez l'enfant, de la même maladie que chez l'adulte, maladie ayant la même symptomatologie et les mêmes signes anatomo-pathologiques, maladie bien individualisée due probablement à un virus spécifique encore inconnu.

Ni l'âge, ni le sexe des enfants ne semblent avoir une grosse importance. Nous avons réuni en effet, 19 cas d'ictère grave chez des enfants âgés de moins de trente mois ; trente-quatre cas entre 30 mois et 15 ans, et relevé 27 ictères graves chez des garçons contre 20 chez les filles.

Enfin, l'affection serait-elle plus rare chez les enfants nourris au sein ? C'est là un point qui nous paraît intéressant d'éclaircir. Malheureusement les auteurs n'indiquent que rarement cette donnée dans leurs observations.

PATHOGÉNIE

L'ictère. — Le problème de la pathogénie du symptôme ictère au cours de l'ictère grave, est, en fait, celui de tous les ictères par hépatite.

La maladie ictère grave, en effet, est le témoin d'une hépatite aiguë. La preuve en est faite et nous l'avons suffisamment exposée tant par les signes biologiques qui traduisent la profonde déchéance du foie que par les signes anatomo-pathologiques qui concrétisent qu'il s'agit d'une atrophie jaune aiguë du foie.

Faut-il préciser le mécanisme de ce symptôme ? Cela risque de nous entraîner bien loin. Cependant, nous dirons que les anciens auteurs attribuaient l'ictère bénin à une cholécyste et l'ictère grave à une angiocholite portant sur les plus fines voies biliaires. HANOT, par exemple, admettait que l'obstacle à l'écoulement de la bile siégeait sur les origines intralobulaires des voies biliaires et était représenté par la dislocation des travées hépatiques. Ils admettaient aussi implicitement que l'infection biliaire venait de l'intestin et progressait par voie ascendante.

S'opposant à cette théorie BIEDL et KRAUSS, LEMIERRE et ABRAMI, etc... admettent que le foie représente une véritable voie d'élimination des microbes présents dans la circulation et que l'infection de la bile se produit dans le parenchyme hépatique là même où elle est sécrétée : c'est la théorie de l'infection biliaire descendante.

En tout cas, au cours de l'ictère grave, la lésion anatomique du parenchyme hépatique est prédominante et schématiquement on peut admettre avec FIESSINGER et

WALTHER (1931) que si la dégénérescence hépatique atrophique atteint seulement quelques cellules et siège près d'un confluent biliaire, la bile, sécrétée par le reste de la travée, qui, en amont de la lésion, est indemne, ne peut, du fait de l'obstacle pathologique, suivre sa voie normale et passe dans les capillaires sanguins. Comme la lésion est minime le tissu est encore suffisant pour sécréter abondamment de la bile qui, passant en majeure partie dans le système sanguin va provoquer un ictère important. C'est l'ictère infectieux bénin : ictère intense mais maladie bénigne.

Si la lésion domine au centre du lobule, l'ictère sera moins intense puisqu'il y a moins de tissu sain au-dessus de la lésion mais le malade sera plus gravement atteint car la dégénérescence cellulaire est cette fois plus importante : c'est l'ictère des hépatites infectieuses.

Enfin, si la travée est entièrement bouleversée avec effractions multiples diffuses et dissociation trabéculaire, la quantité de bile sécrétée et passant dans les capillaires sanguins est minime et par là-même l'ictère peu intense : c'est l'ictère grave ; ictère peu intense mais maladie mortelle.

Les signes nerveux. — La pathogénie de ces troubles est des plus obscures. Ces signes sont-ils dûs à l'urémie ? mais l'urémie n'est pas constante. Ou sont-ils dûs à l'excès dans l'organisme de produits de désintégration tels que les polypeptides ?

Les troubles de la crase sanguine. — Ces manifestations intriquent les signes du syndrome hémogéno-hémophilique, dont il est bien difficile d'essayer de préciser le mécanisme. Tout au plus peut-on dire que l'altération capillaire, que la diminution du fibrinogène sanguin sont des signes courants au cours des grandes insuffisances hépatiques, signes qui expliquent la tendance aux hémorragies.

PRONOSTIC

De toutes les affections aiguës de l'enfance, c'est la maladie qui comporte le plus sombre pronostic.

L'ictère grave est toujours mortel et la mort survient en général du sixième au douzième jour dans le coma ou le collapsus, et souvent au milieu d'hémorragies profuses.

Il est des formes foudroyantes qui évoluent en deux ou trois jours et des formes traînantes qui peuvent durer quatre semaines.

Dès que les troubles nerveux importants ou des hémorragies apparaissent, l'affection paraît être inévitablement mortelle ; mais parfois, surtout dans les formes lentes, la maladie peut évoluer vers la guérison avec *restitutio ad integrum* des capacités fonctionnelles hépatiques et rénales. Ce sont les ictères pseudo-graves (Obs. 6).

THÉRAPEUTIQUE

Maladie toujours mortelle, les cas de guérison étant rarissimes, l'atrophie jaune aiguë du foie est la maladie la plus grave de l'enfance. Aussi faudra-t-il mettre tout en œuvre et le plus tôt possible pour tenter de sauver le petit malade.

Puisqu'on ne connaît pas l'agent infectieux en cause, on ne peut compter sur une thérapeutique spécifique et c'est la bioclinique qui nous fournira la base du traitement.

L'adynamie, au cours de l'ictère grave, est due à l'intoxication, mais aussi à la carence du combustible par excellence : le glycogène. Dès le début de l'ictère, le foie se vide de son glycogène et l'épreuve de la glycosurie alimentaire est positive. Tous les tissus : le cœur, les muscles manquent de glycogène. Aussi les cliniciens sont-ils d'accord sur ce point : dès les premiers jours de la maladie, l'apport sucré doit être important : eau sucrée, lactosée, miellée, tisanes sucrées, sirops, jus de fruits, confitures, compotes ; instillations rectales, fraîches ou froides, en goutte à goutte de 250 cc. de solution isotonique de glucose et même dans les cas très graves, les injections intraveineuses de sérum glucosé à 30 pour 100 à la dose de 20 cc., par exemple, ont été judicieusement recommandées.

Mac Leod a montré que, chez le lapin, l'administration simultanée de sucre et d'insuline augmente la teneur du foie en glycogène. RATHERY n'a pas retrouvé ce fait constamment. Cependant, UMBER, en raison de cette observa-

tion expérimentale, préconise l'association sucre-insuline au cours des ictères. Déjà en 1927 ECHANZ constatait que, chez les ictériques, les tissus assimilaient très mal les sucres et que, chez ces malades, la glycosurie alimentaire était toujours positive ; il recommandait l'administration de 10 unités cliniques d'insuline chez l'adulte, une heure après un repas comportant 40 grammes d'hydrate de carbone, très peu de protéines et pas de matières grasses. Peut-être cette association, à raison d'une unité clinique d'insuline, ou plus, suivant l'âge de l'enfant, serait-elle un précieux adjuvant thérapeutique ?

L'oligurie de l'ictère grave commande l'administration de diurétiques. Cependant l'atrophie jaune aiguë du foie est une maladie toxique et tout médicament absorbé sera un toxique de plus introduit dans l'organisme (Boix). La théobromine est réputée sans effet, la scille irritante, les diurétiques mercuriels dangereux. Le mieux est de faire boire souvent de petites quantités de liquide sucrés ; on stimulera ainsi en même temps la diurèse et la glyco-génèse.

Les injections d'extraits hépatiques sont pleinement justifiées mais on ne semble pas d'accord sur la dose à employer. Villaret, Besançon et Desoille conseillent 2 à 5 cc d'extrait simple de foie (soit 0,60 à 1 gr 50, de foie frais par jour), ou des extraits concentrés à la dose journalière de 30 gr. à 75 gr. pour un adulte. FIESSINGER, au contraire recommande de ne pas dépasser chez l'adulte 2 cc. d'extraits correspondants à 1 gr. de foie frais « de crainte d'augmenter le taux de polypeptides circulant »... tandis que NOBÉCOURT fait faire trois injections sous-cutanées de 6 cc. chacune en 24 heures, totalisant ainsi l'équivalent de 540 grammes de foie frais, chez un enfant de 6 an 1/2 et ce traitement est appliqué pendant huit jours.

Contre le catarrhe gastro-intestinal, les anciens prescrivaient des purgatifs ; contre la céphalée ils employaient volontiers l'antipyrine, la phénacétine, l'acétaniline. Ils

utilisaient des injections sous-cutanées de solution d'acide phénique comme antiseptique ; enfin, ils luttèrent toujours contre la fièvre avec la quinine. Il semble bien aujourd'hui, que tout cela soit dangereux et donc à rejeter.

Pour stimuler l'intestin et s'opposer à la constipation, il est recommandé de donner un lavement d'un 1/2 litre à un litre d'eau bouillie suivant l'âge de l'enfant, à la température de 30 à 32°.

Les bains tièdes prolongés, de 20 à 30 minutes, reposent les malades et semblent augmenter la diurèse.

Dans les formes hypothermiques, les stimulants diffusibles, les frictions sèches ou aromatiques, les révulsifs aux extrémités, les boissons chaudes et même les injections intra-veineuses de sérum salé artificiel ou d'eau de mer sont recommandées si l'albuminurie n'est pas trop élevée. Les troubles de la crase sanguine peuvent être tels qu'ils commandent une transfusion de sang qui agit en même temps comme anti-hémorragique.

Dans une certaine mesure, peut-être, préviendrait-on ces troubles sanguins par l'emploi de la vitamine K. On sait que la déficience du sérum en prothrombine, élaborée par le foie, semble être à l'origine d'un bon nombre de syndromes d'hypocoagulabilité, se traduisant en clinique par une tendance aux hémorragies. Or, la production de la prothrombine par le foie et son activation sont soumises à l'intervention de la vitamine K ou de coagulation. La déficience en vitamine K crée un syndrome hémorragique et l'administration de cette vitamine corrige ce trouble hémorragique.

Il faut donc recommander d'utiliser de bonne heure au cours des ictères, les injections de vitamine K à la dose de 5 à 10 mgr, par jour, suivant les cas.

L'usage de calcium sous forme de gluconate, par exemple, nous semble justifié au cours de l'ictère grave de l'enfant, en raison de son action activante de la coagulation sanguine et sédative du système nerveux.

En cas de syndrome méningé important, on pourrait, sans danger, faire une ponction lombaire, puisque le liquide céphalo-rachidien est toujours hypertendu dans ces cas.

Enfin, si les vomissements deviennent trop importants, on utilisera les calmants habituels : belladone, badiane, etc...

CONCLUSIONS

1° L'atrophie jaune aiguë du foie chez l'enfant est une rareté clinique.

Elle est essentiellement caractérisée par :

- une altération profonde de l'état général ;
- une insuffisance hépatique irréductible.

Elle se traduit cliniquement par la triade classique :

Ictères. — Troubles nerveux. — Hémorragies.

Elle présente enfin, point sur lequel il convient d'insister, deux modalités d'apparition bien différentes :

— l'une où d'emblée les signes sont ceux de l'atrophie jaune aiguë du foie ; ce sont : *les ictères graves primitifs*, très rares.

— l'autre où, après une période variable d'ictère catarrhal, la maladie s'aggrave brusquement et tue l'enfant en quelques jours ; ce sont *les ictères aggravés* — les plus fréquents.

La symptomatologie est en tous points semblable à celle de la maladie décrite par ROKITANSKI et FRERICHs, chez l'adulte. Toutefois le syndrome nerveux est souvent plus important chez l'enfant et la coloration des téguments est en règle plus intense chez ce dernier que chez l'adulte.

2° Le diagnostic de l'ictère grave s'impose en général lorsque la maladie est déclarée, mais il est malaisé à la période de début et même impossible tant que les signes de la grande insuffisance hépatique n'ont pas fait leur apparition, en particulier pendant toute la période ictérique d'apparence bénigne des ictères aggravés.

3° L'étude des stigmates biologiques est certes difficile à réaliser en raison de la gravité de l'état du petit malade et devrait être entreprise dès le début de la maladie.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques traduisent la profonde déchéance du foie.

La bilirubinémie est élevée et l'étude de la courbe des taux quotidiens de la bilirubine dans le sérum sanguin permet de prévoir le passage d'un ictère catarrhal bénin à un ictère grave. (VARELA, APOLO et VIANA).

La cholestasie elle aussi est plus haute que normale, et il serait intéressant de suivre son évolution au cours des ictères graves.

Le taux des lipases sanguines est très abaissé, ce qui était à prévoir puisque cette diastase est très probablement d'origine hépatique. N'y aurait-il pas en l'apport de lipase hépatique, un précieux adjuvant thérapeutique ?

L'exploration rénale révèle souvent une néphrite concomitante.

Les troubles de la crase sanguine, enfin, traduisent l'existence d'un syndrome hémogéno-hémophilique.

4° L'histologie montre nettement que le support tissulaire de l'ictère grave est une hépatite parenchymateuse, diffuse, aiguë avec clarification généralisée des cellules hépatiques, hépatite sur laquelle se sont greffées deux sortes de lésions dégénératives différentes :

- l'atrophie centro-lobulaire ;
- la dégénérescence graisseuse des cellules de la zone périphérique du lobule hépatique.

En somme ce sont les lésions classiques de l'atrophie jaune aiguë, du foie de l'adulte.

L'atteinte rénale est fonction du degré de la néphrite. Les lésions sont histologiquement très variables allant de la simple congestion à une nécrose plus ou moins importante.

5° L'ictère grave est une maladie autonome bien individualisée, dont l'étiologie reste très obscure, mais probablement due à un virus spécifique encore inconnu.

La notion d'épidémicité, épidémies au cours desquelles on voit apparaître à la fois des ictères catarrhaux bénins, des ictères aggravés et des ictères graves, vient confirmer l'hypothèse de maladie autonome et nous permettre de supposer que l'ictère grave et l'ictère catarrhal sont deux modalités évolutives d'une même maladie due à un même virus.

6° L'atrophie jaune aiguë du foie suit le mécanisme des hépatites parenchymateuses. Ici les lésions sont au maximum, ce qui explique la faible intensité de l'ictère et la gravité de la maladie.

Le plus souvent la néphrite complique encore l'hépatite ; c'est un néphrite aiguë plus ou moins prononcée.

7° Le pronostic est quasi-fatal. Les cas de guérison sont exceptionnels.

8° Le traitement est purement symptomatique, puisque l'étiologie de la maladie est encore inconnue.

L'apport sucré sera abondant dès les premiers jours de la maladie.

Peut-être pourrait-on utiliser plus souvent l'association insuline-sucre, préconisée par UMBER et par ECHANZ.

Enfin, des injections de vitamine K seront toujours pratiquées pour lutter contre la tendance aux hémorragies.

Vu,
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu,
Le Président de Thèse :
CATHALA

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ANGELOFF. — *Thèse Med. Paris* 1939, Tome III, 523. Contribution à l'étude des ictères pneumococciques chez l'enfant.
- ARMITAGE S. — *British. Med. J. London*, 1890, I. 293 A case of icterus in a child.
- ASHBY. — *Méd Chon. Manchester* 1898. 9 X, 28-30. Two fatal cases of obstructive jaundice in a child.
- ASHEY. — *Liverpool Med Chir. J.* n° 5 1883. A case of acute yellow atrophy of the liver in a boy of four years.
- AUBERTIN. — *Presse Médicale*, 1903, p. 557. l'Ictère grave dans la première enfance.
- AUCHE et COYNE. — *Cong. med. Bordeaux* 1895. II 436-41. Ictère grave chez une petite fille de dix ans.
- BABÈS. — *Voichow's Archiv.* n° 136, p. 1 1894. Sur la dégénérescence hépatique aigue streptococcique.
- BEST. — *Thèse, Université Chicago* 1903.
- BOIX. . . *P.M.C. Edit* 1911, Article ictère grave.
- BRANDEBURG. — *Festschrift f. e. Hagenbach.. Burckhard Basel. Leipzig S.* 61 1897.
- BRULÉ. — *Recherches récentes sur les ictères.* Masson 1919.
- BRULÉ, GARBAN et WEISSMANN. — *C. R. Soc. Bio.* p. 186. 1922.
- BRULÉ, HILLEMANT et WOLFROMM. — *Méd. des Hop.* juillet 1939 Ictère et septicémie.
- BRUNTON et TUNNICLIFFE. — *Saint Barthol. Hosp. Rep.* XXXII p. 425-1896.
- CAROLI, LÉVY-BRUHL et RAYNAUD. — *Méd. des Hop.* juin 1939. Ictéro-néphrite subaigue à pneumobacilles de Friedlander.

- CARPENTER. — *Rep. Soc. Stud. Dis. Child, London* V. p. 133-34.
- CHABROL et PARROT. — Les ictères graves primitifs, *Med. des Hop.* 19 mars 1937, p. 434.
- CHABROL. — *Les Ictères*. Masson 1932.
- CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN. — *Méd. des Hop.* 22-1.37. p. 86. Ictère grave prolongé, cirrhogène par atrophie subaigue du foie.
- CLOG. — *E. M. C. Article Foie* n° 4060 p. 7.
- COLLINSON et FOWWEATHER. — *Brit. Med. J. I.* p. 1081. 1926. An explanation of the two forms of bilirubin demonstrated by the Van den Bergh reaction.
- DEBRAY. — *Clinique et Labo*, 20-11-37. n° 6 p. 125. A propos d'un cas d'ictère grave.
- DUPUY Raymond. — *Thèse Med. Paris* 1939, n° 150. Les Ictères catarrhaux.
- DINKLER. — *Inang dissertation*. Halle, 1887.
- DRENNAN. — *J. of Path. Bact.*, p. 141, 1911.
- ECHANZ. — *Revue des Maladies du foie*, 2 p. 393, 1927.
- EKNIGHT H. — *Quart B. J. Scheffield* 1894, S III. 373-75. A case of fatal jaundice in a child.
- EPPINGER. — *Die hepato-henalen Erkrankungen*. Springer. Berlin, 1920.
- ESCULIES. — *Thèse Doct. Ch. Montevideo*, 1931.
- FIESSINGER. — *Med des Hôp.* Atrophie subaigue du foie, 24-1-1930.
— Leçons sur les maladies du foie, Maloine, 1933.
— Traitement des ictères infectieux. Baillière 1936.
- FIESSINGER et WALTHER. — *Nutrition I.* p. 223, 1931.
- FRENKEL et WEINBERG. — *Soc. méd. hop. de Paris*, p. 509, 1896 Ictère grave chez un enfant de 5 ans 1/2.
- GARNIER. — *P. M.* fév. 1929. L'ictère catarrhal n'existe pas.
- GARNIER, REILLY. — Essai de classification des ictères infectieux *P. M.* 13 nov. 1920.
- GAUTRELET et DUCROT. — *C. R. Soc. Bio I*, p. 161, 1905. Présence de pigments biliaires dans le liquide céphalo-rachidien après suppression physiologique des plexus choroïdes.

- GILBERT, HERSHER et POSTERNACH. — *C. R. Soc. Bio.* p. 530 et 1587, 1903. Sur la réaction de Gmélín dans les milieux albumineux.
- GILBERT et LEREBOUILLET. — *C. R. Soc. Bio.* II p. 35, 1905. Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans l'ictère simple du nouveau-né.
- GOUDÉ. — *Thèse Bordeaux*, 1905. De l'ictère grave chez l'enfant.
- GOODHART. — *Trans. path. soc.* London XXXIII, p. 170.
- GREVES. — *Liverpool. Meed Chir*, 5 mars et juillet 1884 Acute yellow atrophy of the liver in a child.
- GRIFFITH. J. P. C. — *Arch. of Pediatrics*, 1906.
- HALER D. — *Pro Roy. Soc. méd.* Janv. 1936, 218-19. Ictère grave avec hépato-splénomégalie chez un enfant de 7 ans.
- HANOT. — *P. M. C. Edit*, 1911 Article Ictère grave.
- HANRIOT et CAMUS. — *C. R. Soc. Bio.* p. 124, 1897.
- HERLITZ C. W., NORLEN. — *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1926. Fall von subakuter gelber Leberatrophie bei epidemischen Ikterus.
- HEUKELON. — *Tijdschr. v. geneesk.* 1888.
- HILTON, FAGGE. — *Trans. path. Soc.* London, XX, p. 112.
- HYMANS VAN DEN BERGH. — *Presse méd.* p. 441, 1921. La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoïque.
- HUBER. — *Arch. of Pediatrics*, 1912, XXIX, p. 744, Atrophie jaune aiguë du foie chez une fillette de trois ans.
- KLEMPARER. — *New-York State S. of med.* Pathologie de l'ictère, Nov. 1933.
- KISSEL. — *Jahr. f. Kind*, 1898. Ueber infectiösen Ikterus bei Kindern.
- LABBÉ. — *Soc. Med des Hôp. Paris*, 1896 et *Bull. Soc. Anat*, 1896, p. 898.
- LANZ. — *Wien Klin. Woch*, 1896, Ein Fall von acuter gelber Leberatrophie bei einem vierjährigen Knaben.
- LEGG. — *St Barthol. Hosp. Rep.* X. p. 39.
- LEREBOULET, LELONG, ROUDINESCO et J. BERNARD. — *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, 1938, p. 460.
- LISNEY A. — *Brit. Med. J.* avril 1937, p. 703.

- LOEPER, LEMAIRE et VARAY. — Avril 1937, *Progrès Méd.* n° 16 et 17. Formes aiguës, subaiguës et chroniques et l'hépatite ictérogène maligne. La symptomatologie de l'hépatite ictérogène maligne.
- LOESCHNER. — *Schmidt's Jahr* XCI, p. 204, 1875.
- LYON et DEUTSCH. 1922.
- MANN. — *Ann. J. obst.* VIII p. 539, 1875.
- MEDER. — *Ziegler's Beitrag. z Path. Anat* XVII, p. 143, 1895 Ueber acute Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Regenerations erscheinungen.
- MEYEL. — *Mittelungen der Grenz. u. med. u chir.* 38, p. 223, 1924.
- MERKEL. — *Munch. med. Woch Jamar*, 1904.
- METTENHEIMER. — *Muner aus der Praxis*, VII, 1862.
- MONTI. — *Arch. f. Kind*, 5, 346, Bd VII
- MONGOUR. — *C. R. Soc. Bio. II.* p. 397, 1904.
- NEWMANN. — *British J. exp. Path.* IX p. 112, 1928 Bilirubin and Van deu Bergh réaction.
- NOBECOURT. — *Medycyna Dwytygodnik*, juillet, 1939, p. 595. Rôle des infections à pneumocoques dans l'étiologie des ictères infectieux bénins ou graves chez les enfants.
- NOBECOURT. — Néphrites et hépatonéphrites de la pneumonie de l'enfant, *Prog. méd.* 1^{er} oct. 1927.
- NOBECOURT. — Ictère grave chez les enfants. *La médecine*, août, 1938, 19-602.
- NOBECOURT. — *Concours Méd.* 42. p. 2573, 1938, oct. Sur un cas d'ictère grave chez une fillette de 10 ans.
- NOBECOURT et LIÈGE. — *Nutrition* 1934. Ictère catarrhal de l'enfant.
- NOURRIT M^{lle}. — *Gaz. Hebd. Méd. de Bordeaux*, 1901. Sur un cas d'ictère grave chez l'enfant.
- OKINCZYC et PARTURIER. — *Presse Méd.* 24 aout, 1932. De l'ictère franc à la bile franche.
- PARKINSON. J. P. — *Rep. Soc. Etud. Dis Child*, VI p. 294-1906.
- PAVEL. — *Les Ictères*, Bucarest, 1943.
- PELFORT et MOREAU. — *Arch. Ped. Uruguay* fév, 1930. Ictère grave chez un enfant de 20 mois.

- PHILLIPS. — *Am J. Méd. Sci*, 143, p. 177. 1912. Atrophie jaune aiguë du foie dans l'enfance (5 ans)
- PLEISCHL et FALWARCZNY. — *Zeint des K. K. Gessel les arzte zu Wein* 1858.
- PODDIG. — *Inang, dissertat*, Kœnisberg 1892.
- REHN et PERLO. — *Berlin Klin. Wocj.* S. 644, 1875.
- RENON, GRANCHER et COMBY. — *Traité des maladies de l'enfance* T. III p. 166.
- ROCHE L. — *Bull. Soc. de Méd. de l'Yonne*, 1884. Ictère grave chez un enfant de moins de 3 ans.
- ROLLETON. — *Disease of the livrer Gall. Blaadder and Bile ducts*, 1905.
- RONA. — *Praktikum des Phisiologischen chimie I. Teil. Ferment methoden Springea*, Berlin 1931.
- ROSENHEIM. — *Zeit f. Klein. Méd.* XV p. 441, 1889. Acute gelbe Leberatrophie bei einem Kinde.
- ROGER. — *Rep. soc. Etud. Dis child.* VI p. 294, 1906.
- SERGEANT. — *Path. Méd et Therap. appliquée* XII. Foies et Pancréas.
- SCHIFF et SÉNIOR. — *J. A. M. A.* 1934, n° 25, p. 1924. Study of 100 cases of jaundice with particular reference to galactose reference.
- SMIDT. — *Inang, dissert* Kiel, 1897.
- SÉNATOR. — *Central f. d. Méd. Wiss.* p. 735. 1878.
- SOFFER et PAULOON. — *Arch. of. Int. Med.* juin 1934. Residual hepatic damage in catarrhal jaundice as determined by bilirubin excretion test.
- STARK. — *Jahr, f. Kind*, 1898.
- STEINER. — *Jahr f. Kind*, 5428, 1871.
- STEINMANN. — *Revue Médico-chir. des Maladies du foie*. septembre, octobre 1938. Observation d'une épidémie d'ictère catarrhal.
- THIEBAUT. — *Les épreuves fonctionnelles du foie*, Thèse, Paris, 1931
- TODT. — *Akute liberatrophie im Kindlischen Leben Daltter*.
- TROISIER. — *Paris Méd.* 6 juin 1925. L'ictère commun, ses formes cliniques.

- TROISIER, ALBOT, NETTER. — Ictère commun mortel *Med des Hôp.* Paris, 1938.
- TROUSSEAU. — *Clinique méd. Hôtel-Dieu* III p. 311.
- TUCKWELL. — *Saint-Barthol. Hosp. Rep.* London, 1874.
- VARELA, FUENTES et VIANA. — *C. R. Soc. Bio.* 1 p. 927-1935. Les courbes de bilirubine séparée dans les ictères catarrhaux.
- VARELA, APOLO et VIANA. — *Semana médica* 1.855.1931 Variaciones de las sales biliares bilirubina y colessterina de la sangre durante la evolucion de las icterias.
- WEGERLE O. — *Tran. Zeitsch. f. Pathol.* 1914 XV p. 89 Subakute Leberatrophie mit Knotiger Hyperplasie auf tuberkulöser Grundlage und über akute Leberatrophie im Kindesalter aber haupt.
- WENWORTH. — *Arch. f. Pediatrics*, p. 81, 1906 A case of yellow atrophy of the liver in a child five years of age.
- WEST. — *Trans. Path. Soc.* London XXXI, p. 116.
- WIEDERHOFER. — *Jahr. f. Kinder* II p. 42, 1859.
- WILLSTATTER et WALDSCHMIDT. — *Leitz.* 1923.
-